



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace předmětu

Genetika člověka

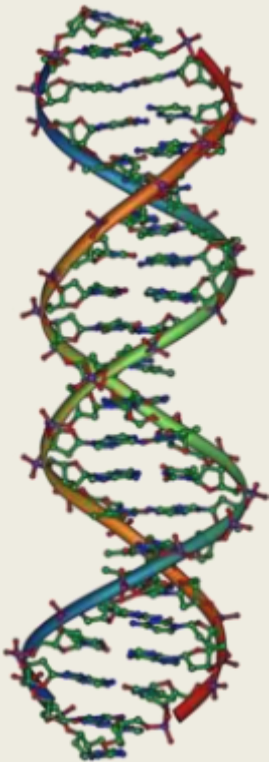
GCPSB

„Propojení výuky oborů
Molekulární a buněčné biologie
a Ochrany a tvorby životního
prostředí“

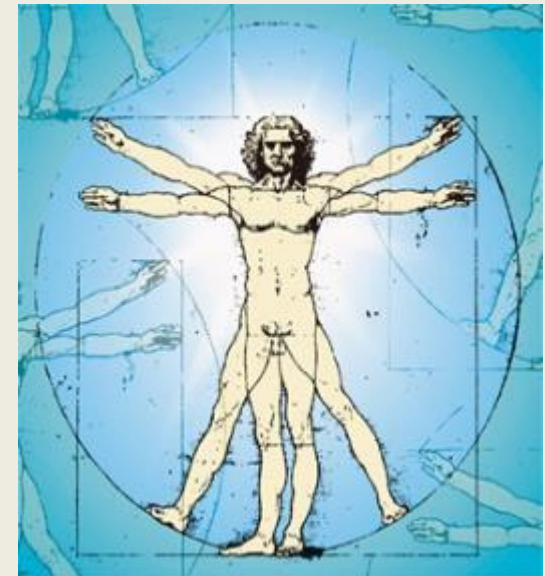
Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032

Genetika člověka / GCPSB

12. Genetika chování



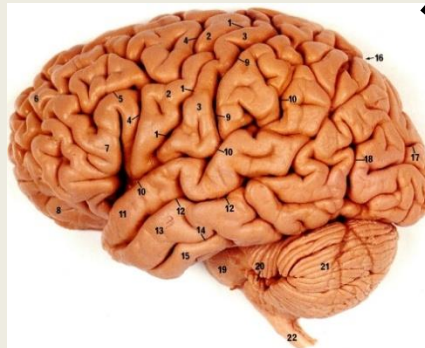
Radim Vrzal
2015



Genetika chování



search ID: aexn115

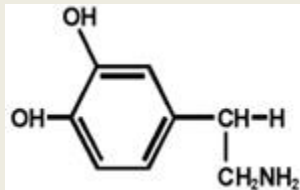


Hyperaktivita s poruchou pozornosti (Attention deficit hyperactivity disorder – ADHD)

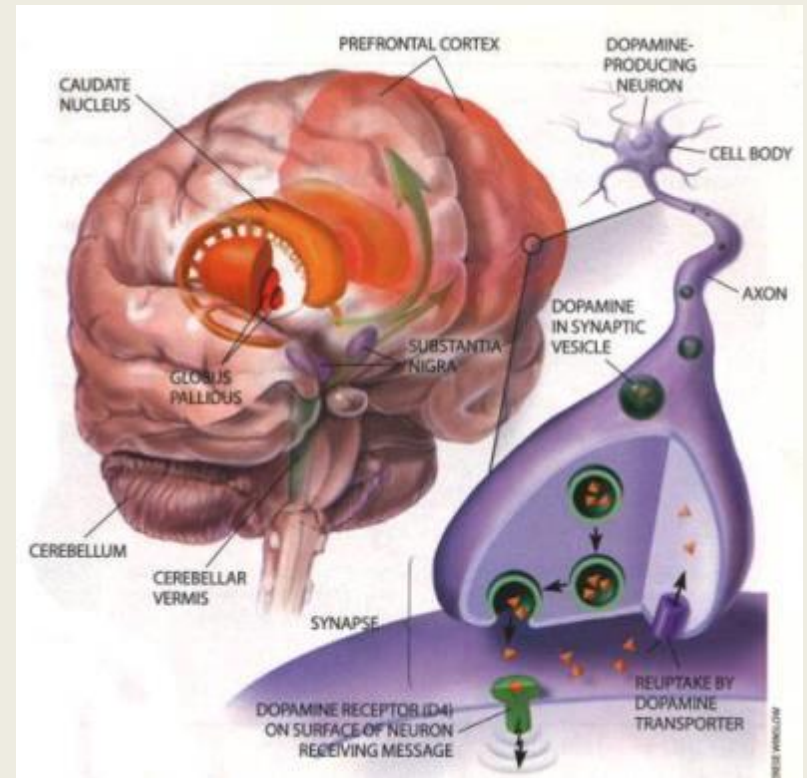


- sourozenci „nemocného“ dítěte mají 3 – 5x vyšší riziko vývoje poruchy než děti bez postižených sourozenců
- studie na dvojčatech – heritabilita 0,8

- 2 geny - transport dopaminu mezi neurony
- dopamin D4 receptor – vazba dopaminu na postsynaptický neuron



Dopamin



Autismus ~ Autism spectrum disorders (ASD)

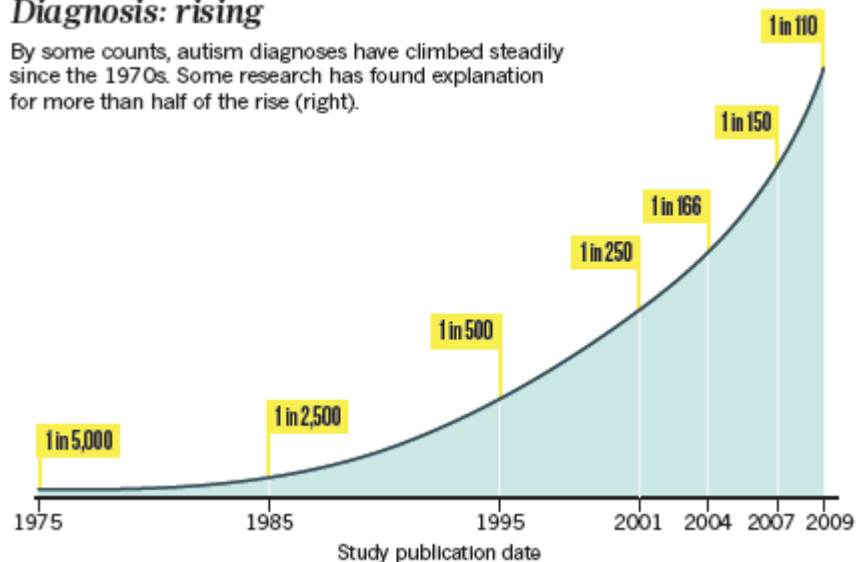
= porucha komunikace

- jedinec neinteraguje s okolím a je spokojen jen s opakujícím se chováním
- výskyt autismu v obecné populaci je nižší (<0,1 %) než u sourozenců (cca 3 %)
- nárůst za posledních 40 let
- **konkordance** pro MZ 60-90%, pro DZ 0-20%



Diagnosis: rising

By some counts, autism diagnoses have climbed steadily since the 1970s. Some research has found explanation for more than half of the rise (right).



- Možné příčiny: epilepsie, trávicí problémy, imunitní či hormonální poruchy

- studie odhalily možné geny na 14 chromosomech

Autismus ~ Autism spectrum disorders (ASD)

Cytogenetické nálezy –

Přítomné v 6-7% ASD dětí
 - 15q duplikace vysvětluje etiologii u 1-2% případů (UBE3A, GABRP3)
 - neodhalí **geny** !!!

Syndromatické ASDs

- Fragile X chromosome (FMR1 – 25 % chlapců → více faktorů)

Resekvenování

- Identifikace mutací v Neurologinu3/4 – zaměřením na synapse

ASD-related syndrome	Associated gene(s)	Proportion with ASD
1q21 Duplication	Many	50%
3p Deletion / duplication	<i>CNTN4</i>	<50%
15q Duplication (maternal)	Many (including <i>UBE3A</i> , <i>GABRB3</i> , <i>SNRPN</i> , and <i>SNURF</i>)	High
15q13 Deletion	Many (including <i>CHRNA7</i>)	<50%
16p11 Deletion	Many (including <i>SEZ6L2</i>)	High
22q11 Deletion (aka VCFS / DiGeorge)	Many (including <i>TBX1</i> and <i>COMT</i>)	15–50%
22q13 Deletion	<i>SHANK3</i>	High
Angelman (15q11-13)	Maternal <i>UBE3A</i>	40–80%
Beckwith Weidemann (11p15)	<i>IGF2</i> and <i>CDKN1C</i>	~7%
Cortical dysplasia focal epilepsy (7q35-36)	<i>CNTNAP2</i>	70%
Cowden/BRRS (10q23)	<i>PTEN</i>	20%
Down (trisomy chr.21)	Many	6–15%
Fragile X (Xq27)	<u><i>FMR1</i></u>	<u>25% of males</u> 6% of females
Potocki-Lupski (17p11)	Many (including <i>RAI1</i>)	~90%
Smith–Lemli–Optiz (11q13)	<i>DHCR7</i>	50%
Prader–Willi (15q11-13)	Paternal deletions	20–25%
Rett (Xq26)	<i>MECP2</i>	N/A
Timothy (12p13)	<i>CACNA1C</i>	60–80%
Tuberous sclerosis (9q34 and 16p13)	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	20%

Genetika chování – problémy a přístupy



Klinický obraz nemoci



Klinický obraz blázna ???

Zkoumání genetiky chování je obtížné – některé symptomy spadají do rámce normálního chování

- studie odkazující na sebehodnocení jsou značně subjektivní
- jedinec může kopírovat chování druhého

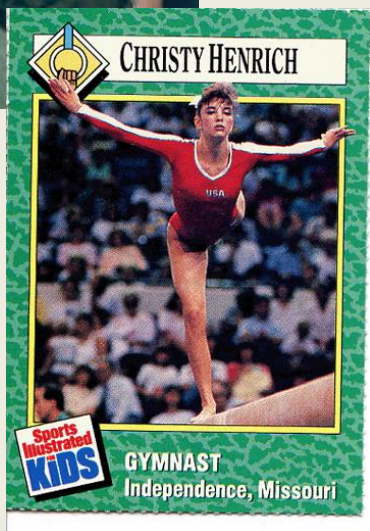
Everyone is Different.
So, What is Normal?

Name	Age	Description
Jim	17	178 cm, 56 years
Isabella	17	172 cm, 56 years
Thomas	17	178 cm, 56 years
Alan	17	177 cm, 56 years
John	17	178 cm, 56 years
Kelsey	17	178 cm, 56 years
Isaac	17	178 cm, 56 years

Take your pick. Every teen here is normal. And that proves a point.
Mentioned text what you see on TV is inclusive or regressive. Healthy teens come in a variety of shapes and sizes.

CO / KDO JE NORMÁLNÍ ???

Poruchy stravování I



Anorexia nervosa (AN)

- psychologická porucha kdy se osoba přesvědčí, že je moc obézní a trápí se hladem
- pro ženy v USA – riziko 0,5 %, že se vyvine
- největší riziko smrti z psychických poruch (15 – 21 %)



Bulimie

- jí mnoho a vyzvrací aby si udržel/a váhu
- 2,5 % jako u AN, že se vyvine

Cca 10 % lidí s poruchou stravování = muži



Poruchy stravování II



Svalová dysmorfie (Bigorexie) – mladí muži berou aminokyselinové doplňky stravy

- poruchy stravování spojovány s ženami
- predispozice pro poruchu stravování – heritabilita cca 0,5 až 0,8
- pozorované vs. děděné chování – mladší vs. starší sourozenci

Určení genů a následně proteinů obtížné – kandidáty geny pro kontrolu chuti k jídlu:

- **leptin** – produkce tukovou tkání
- **neuropeptide Y** – peptidový neurotransmitter
- **melanocortin 4 receptor** – G-protein coupled receptor – asociace s obezitou
-

Spánek I

Fatální rodinná nespavost – indikace nutnosti spánku

- AD prionové onemocnění – mutace prionového proteinového genu (PrP^C) – degenerace jader v thalamu
- kompletní nespavost je neléčitelná a vede k smrti

Studie na dvojčatech – charakteristiky mozkových vln 4 z 5 stadií spánku ukazují na dědičnou složku

- NREM - **N1** – přechod z alfa (8-13 Hz) na theta (4 – 7 Hz) vlny – ztráta svalového tonu a povědomí o okolí
- **N2** – (11-16 Hz) – svalová aktivita klesá
- **N3** – (0,5 – 2 Hz) – noční pomočování, náměsíčnost

5-té stádium – REM - nízký svalový tonus, spojeno se sněním – odráží spíše zkušenosti než geny

Fáze spánku : N1 → N2 → N3 → N2 → REM



Spánek II

Narcolepsie s kataplexií I.

- - narkolepsie - charakterizovaná nadbytečnou denní spavostí a tendencemi usnout v nevhodný okamžik
- - kataplexie – náhlá svalová slabost urychlená silnými emocemi
 - 0,02 – 0,06 % v Severní Americe a Evropě
 - konkordance pro MZ 25 - 31 %



- Oblast chromosomu 6 obsahující geny pro HLA komplex
HLA DQB1*0602 cca 90 % pacientů pozitivních

Narcolepsie s kataplexií II.

Jedinci s narkolepsií mají často snížené množství orexinu / hypocretinu

- kontrola chuti a spánku
- neuropeptidy (1-, 2-) vážící receptory spojené s G-proteiny
- snížené množství neuronů s hypocretinem

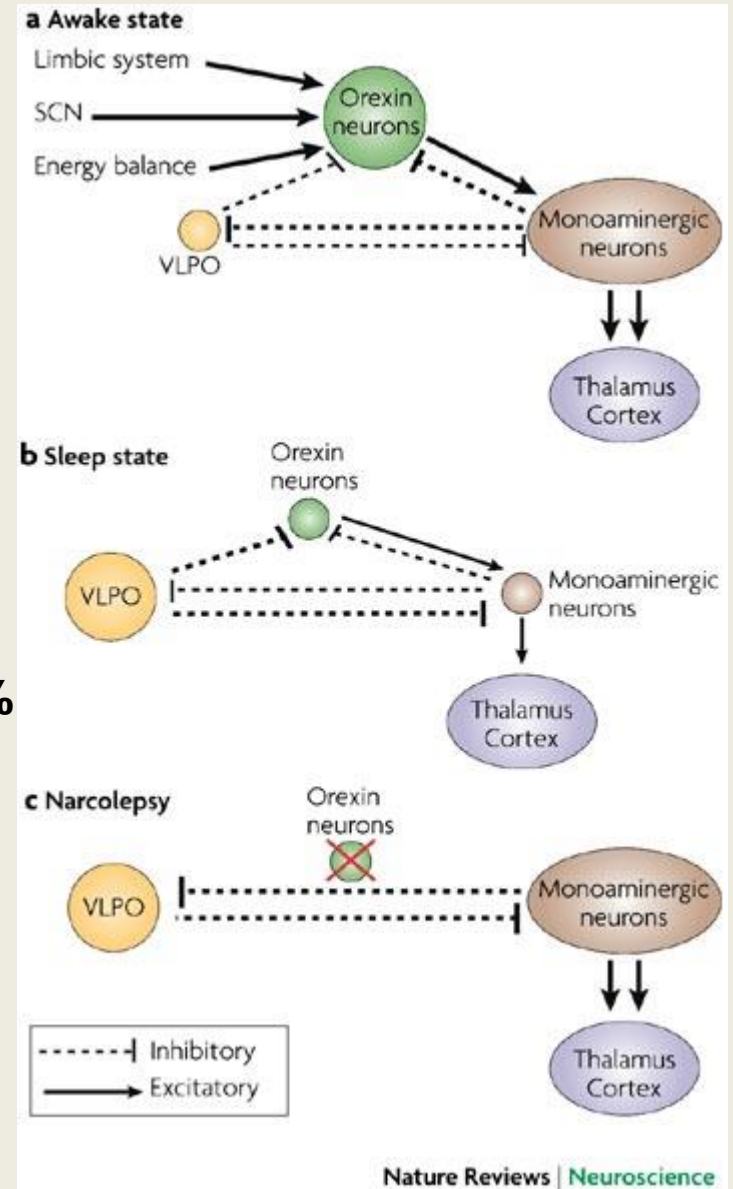
90 % sporadických a MZ konkordance 25 – 31 %



Environmentální faktor !?!?!



Autoimunitní proces vedoucí k degeneraci hypocretinových neuronů v hypotalamu



Nature Reviews | Neuroscience

Intelligence

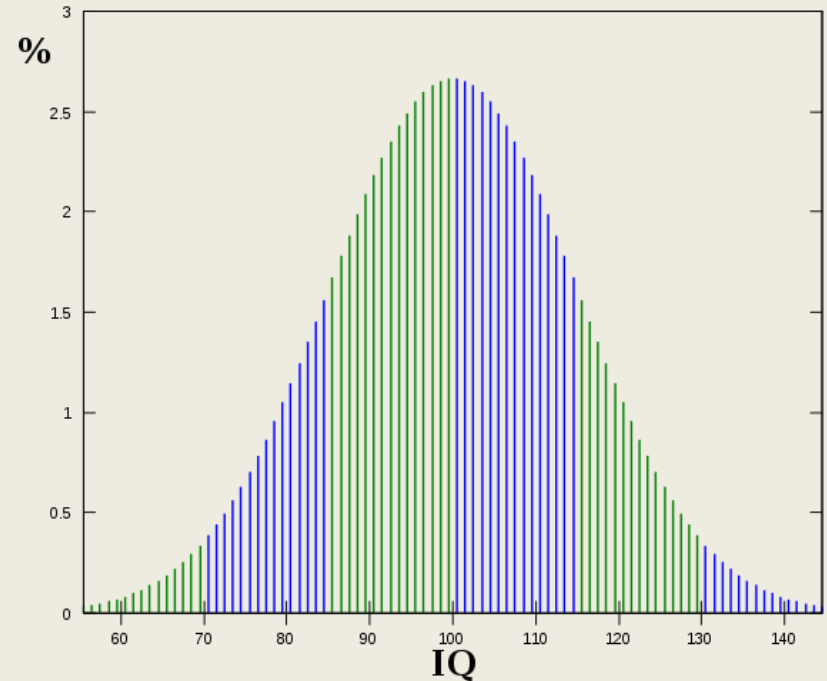
Schopnost se učit, myslet, pamatovat, spojovat myšlenky, dedukovat, tvořit

- první test inteligence – konec 19.st. – hodnotil smyslové vnímání a rychlost na rozdílné impulzy
- 1904 – **Alfred Binet** (Sorbonna) – test s verbálními, numerickými a obrázkovými otázkami – účel: predikce úspěchu vývojově handicapovaných mláďenců ve školách
- modifikace na Standfordově Univerzitě – **IQ test** – průměr 100, 2/3 mezi 85 - 115; 50 - 70 – mírná mentální retardace
- Nízké IQ – korelace s chudobou, rozvodovostí, atd.

- **Prostředí asi nehraje velkou úlohu** –

- 1) adoptovaní jedinci mají podobné IQ, jako jejich biologičtí rodiče
- 2) heritabilita roste s věkem

- Korelace SNP v genu pro **neural cell adhesion molecule (N-CAM)** s vysokým IQ !!!

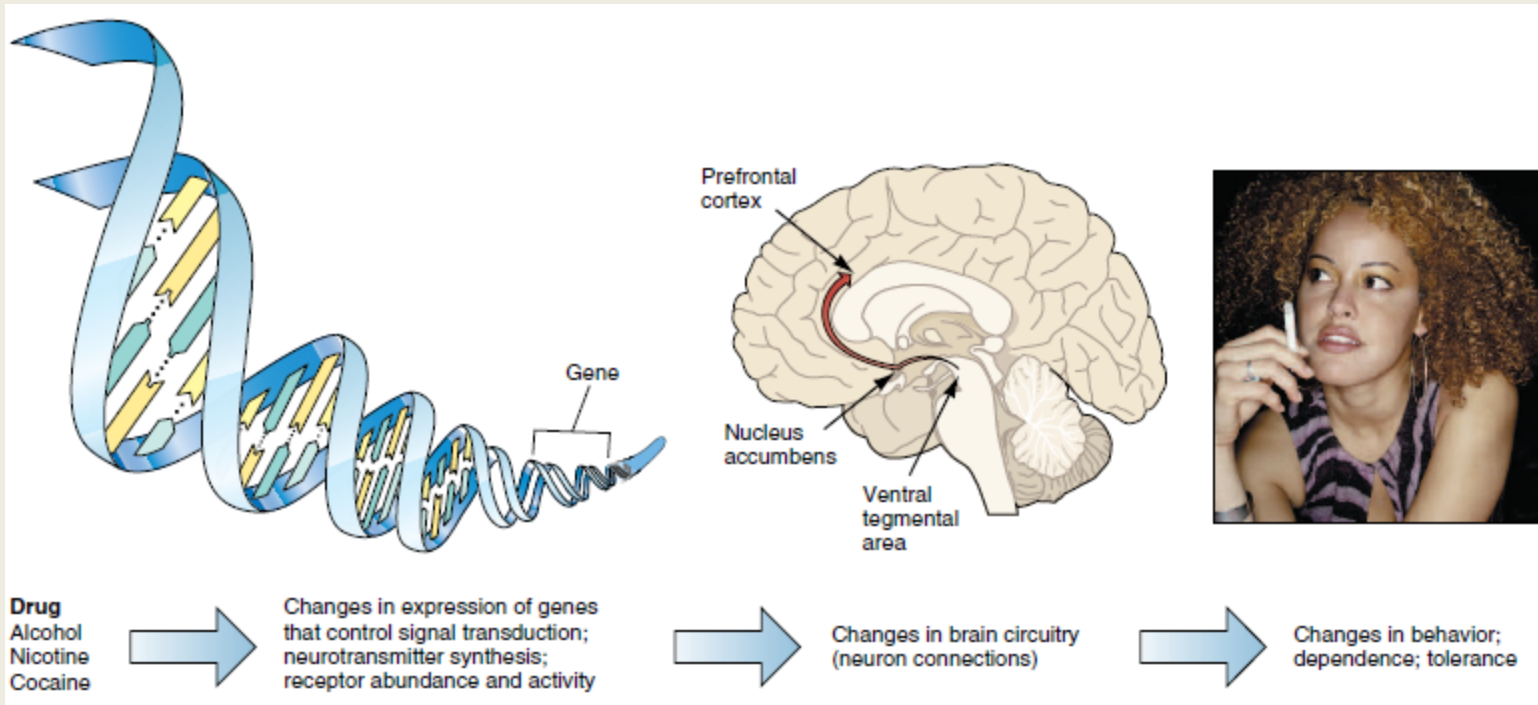


Drogová závislost

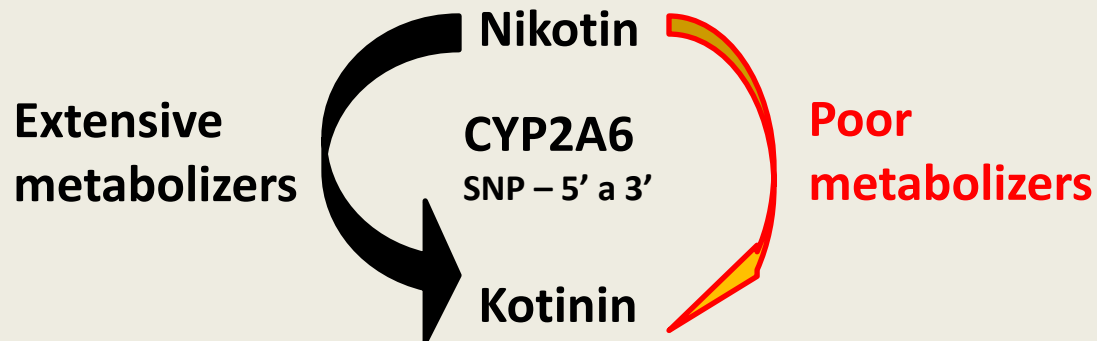
Nutkové chování vyhledávat a brát léky i přes znalost možných nežádoucích účinků

- 2 charakteristiky – **tolerance** a **závislost**
- Vytváří stabilní změny na mozku, heritabilita 0,4 – 0,6
- Společné znaky proteinů: součást biosyntézy neurotransmiterů
 - transportéry odstraňující neurotransmitery ze synapsí
 - receptory postsynapsí
 - součást signální cesty v postsynaptickém neuronu
- Sloučeniny odvozené z rostlin – kokain, opium, tetrahydrocannabinol (THC)

Drogová závislost - kouření



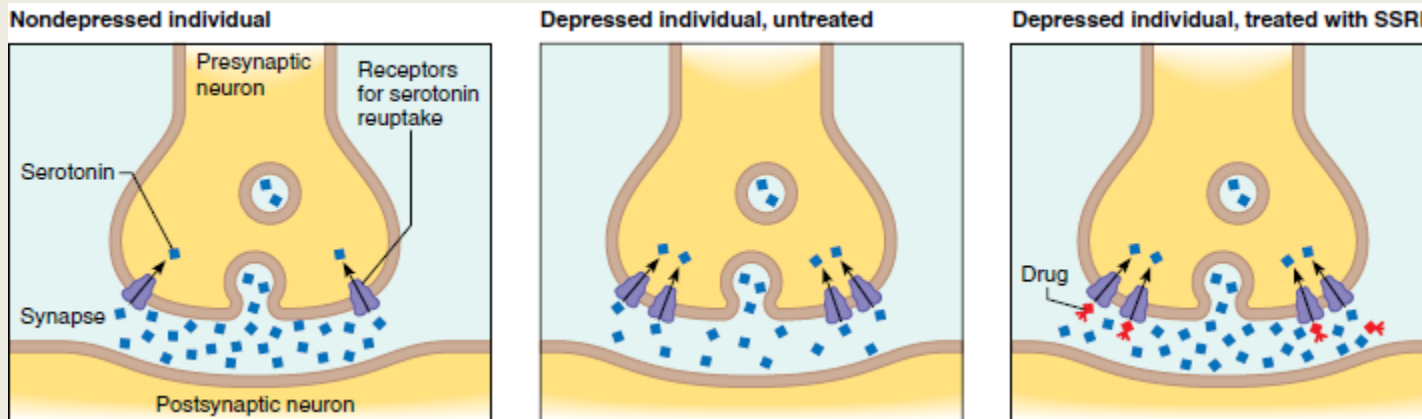
Návyk na kouření dán zachováním konstantní hladiny nikotinu v krvi



Poruchy nálady

- Obtížné odseparovat prostředí a geny – důležitý kontext !!!
- **Major depressive disorder (MDD)** – 6 % v populaci, víc ženy než muži
- **Bipolar affective disorder** – 1 % v populaci

- Deficience serotoninu – ovlivňuje nálady, emoce, chuť, spánek
- **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)** – zabraňují reutilizaci serotoninu ze synapse



Prozac,
Paxil, Zoloft

- Polymorfismy v **serotoninovém transporteru** (transport serotoninu symportem se sodíkem), **monoaminové oxidasy A** (deaminace serotoninu) korelují s počtem episod, historií psychóz, historie pokusů o sebevraždu

Schizofrenie

Ztráta schopnosti organizovat myšlenky a vnímání světa vedoucího k odtržení od světa

- **Nástup v 19. – 21. letech – neschopnost dokončit zadané úkoly a zdráhavost asociovat s ostatními, ztráta zájmu o osobní potřeby, včetně hygieny; nemocní zažívají věci, které nemají reálný základ.**
 - změny v C-tvarovaných dutinách mozku
 - hmota mozku se snižuje
 - pravděpodobně následek chyby v průběhu vývoje mozku
 - silná genetická komponenta – má-li jedno z MZ , druhé má 58% pravděpodobnost

Možné geny:

- **Dysbindin** (DTNBP1, 6p22.3) – váže β -dystrobrevin v dystrofin proteinovém komplexu (DPC)
- **Neuregulin 1** (NRG1, 8p12-p21) – reguluje GABA, Ach receptory (KO-myši - znaky a chování podobné schizofrenii)
- vyvážená translokace - t(1;11) (q42.1;q21) - geny **DISC1** (854 AA protein) a **DISC2** (nekódující RNA komplementární k DISC1) – DISC1 má účast ve vývoji částí mozku



Závěr



**Always look on the bright
side of life.....**